

WO0180866

Publication Title:

IMMUNOSTIMULATORY PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND ITS USE
PROTOCOL

Abstract:

Abstract of WO0180866

The invention concerns a pharmaceutical composition enabling to obtain a vaccination reaction substantially at cell level, without introducing into the system antigenic substances of foreign origin. The composition is obtained by tapping a biological fluid of a patient, said fluid being mixed with an appropriate solution, and immediately re-injected by intramuscular and intradermal delivery, at specific doses, and in specified zones of the body. The composition obtained by mixing, in specific doses, of an acid substance (preferably ascorbic acid), a local vasodilator (preferably procaine), an anticoagulant (preferably sodium citrate) and a substance of the family of corticosteroids (preferably a dexamethasone derivative), with a biological fluid of the patient (blood in the case of patients with an infectious disease or allergy) and immediately injected, as mentioned above, in two ways, by intramuscular or intradermal delivery into specific zones of the patient's body, exhibits a synergistic effect of said various constituents. The composition and its use method are essentially designed for treating diseases caused by intracellular germs, whether through viruses (for example, AIDS), bacteria (for example, tuberculosis or leprosy) or parasites (for example, leishmaniasis), for treatment against allergies (for example, asthma), for cancer treatment (in particular mesodermal tissue cancers) and for certain treatments against female sterility. Said composition and its use protocol are designed for treating diseases in both human and veterinary medicine. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

Best Available Copy

This Patent PDF Generated by Patent Fetcher(TM), a service of Stroke of Color, Inc.

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
1 novembre 2001 (01.11.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/80866 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
**A61K 35/12, 35/14, A61P 37/04 // (A61K
35/14, 31:57, 31:375, 31:245, 31:194)**

DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR00/01104

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Date de dépôt international : 26 avril 2000 (26.04.2000)

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

(25) Langue de dépôt : français

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(26) Langue de publication : français

(71) Déposant et

(72) Inventeur : GAUCHET, Jean-Yves [FR/FR]; 33, rue
Pharaon, F-31000 Toulouse (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CI, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,

(54) Title: IMMUNOSTIMULATORY PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND ITS USE PROTOCOL

(54) Titre : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE IMMUNOSTIMULANTE ET SON PROTOCOLE D'UTILISATION

(57) Abstract: The invention concerns a pharmaceutical composition enabling to obtain a vaccination reaction substantially at cell level, without introducing into the system antigenic substances of foreign origin. The composition is obtained by tapping a biological fluid of a patient, said fluid being mixed with an appropriate solution, and immediately re-injected by intramuscular and intradermal delivery, at specific doses, and in specified zones of the body. The composition obtained by mixing, in specific doses, of an acid substance (preferably ascorbic acid), a local vasodilator (preferably procaine), an anticoagulant (preferably sodium citrate) and a substance of the family of corticosteroids (preferably a dexamethasone derivative), with a biological fluid of the patient (blood in the case of patients with an infectious disease or allergy) and immediately injected, as mentioned above, in two ways, by intramuscular or intradermal delivery into specific zones of the patient's body, exhibits a synergistic effect of said various constituents. The composition and its use method are essentially designed for treating diseases caused by intracellular germs, whether through viruses (for example, AIDS), bacteria (for example, tuberculosis or leprosy) or parasites (for example, leishmaniasis), for treatment against allergies (for example, asthma), for cancer treatment (in particular mesodermal tissue cancers) and for certain treatments against female sterility. Said composition and its use protocol are designed for treating diseases in both human and veterinary medicine.

(57) Abrégé : Il s'agit d'une composition pharmaceutique qui permet d'obtenir une réaction immunologique de type essentiellement cellulaire, sans introduire dans l'organisme de substance antigéniques d'origine étrangère. La composition est obtenue par ponction d'un fluide biologique du malade, ce fluide étant mélangé avec un solution appropriée, et immédiatement réinjectée par voie intramusculaire et intradermique, à des doses déterminées, et en des zones du corps spécifiées. La composition obtenue par le mélange, en doses déterminées, d'une substance acide (acide ascorbique de préférence), d'un vasodilatateur local (la procaine de préférence), d'un anticoagulant (le citrate de sodium de préférence) et d'une substance de la famille des corticostéroïdes (un dérivé de dexamétasone de préférence), avec un liquide biologique du malade (le sang dans le cas des patients ayant une maladie infectieuse ou une allergie) et comme décrit, immédiatement injectée de deux manière, par voie intramusculaire et par voie intradermique en des zones déterminées du corps du malade, présente un effet synergique de ces différents comportants. La composition et sa méthode de mise en oeuvre est particulièrement destinée au traitement des malades d'affections à germes intracellulaires, que ce soient des virus (par exemple le SIDA), des bactéries (par exemple la Tuberculose ou la Lèpre) ou des parasites (par exemple la Leishmanios), au traitement contre les allergies (par exemple l'asthme), au traitement contre des processus cancéreux (particulièrement les cancers des tissus mésodermiques) et à certains traitements contre la stérilité féminine. La composition en question et son mode d'application, sont destinés au traitement de ces affections, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire.

A1

WO 01/80866

5

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE IMMUNOSTIMULANTE ET SON PROTOCOLE D'UTILISATION

La présente invention consiste en une composition de substances pharmaceutiques, et en sa méthode particulière d'utilisation, visant à provoquer dans l'organisme un effet immunostimulant de type essentiellement cellulaire.

Le remède est obtenu par le mélange d'un liquide biologique approprié avec la solution aqueuse contenant des substances pharmaceutiques selon des proportions spécifiques, et avec une action spécifique de chacun des constituants. Le mélange est réalisé extemporanément et injecté dans l'organisme selon un protocole inédit d'injections intradermiques et intramusculaires, à des doses déterminées et en des zones du corps spécifiées.

20 Description de l'état de la technique

Il est reconnu que selon les modalités d'introduction d'un antigène, l'organisme peut réagir selon plusieurs types de réponses immunitaires.

25 L'une d'elles, appelé "immunité de type cellulaire", met en jeu des lymphocytes T de type TH1, avec production d'un cortège de substances solubles caractéristiques : Interleukine 2 (IL2) et Interferon gamma (INF γ).

30 Cette immunité de type cellulaire est particulièrement appropriée pour lutter contre les micro-organismes intracellulaires, ainsi que contre les tumeurs.

L'immunostimulation de malades pour obtenir une réponse immunitaire dirigée repose communément sur l'emploi d'antigènes purifiés d'origine exogène (ex : BCG...), de substances adjuvantes d'origine exogène (ex : l'hydroxyde d'aluminium) et de substances solubles immunomodulatrices d'origine exogène (ex : IL2), ensemble ou isolément. D'origine exogène, ces différentes substances sont souvent mal tolérées, peu spécifiques, et peuvent entraîner des troubles secondaires.

40 Par ailleurs, une technique empirique appelée autohémothérapie, consiste à réinjecter en intramusculaire, une quantité de sang d'un malade immédiatement après ponction veineuse pour en espérer un sursaut immunitaire. D'efficacité contestée, cette technique a été délaissée par la Science Médicale.

Fondements théoriques de l'invention

L'immunologie pastoriennne, née de la microbiologie, a très vite connu des succès thérapeutiques majeurs, à travers l'utilisation des vaccins et des sérumns. L'objectif était de lutter contre des germes à haute pathogénicité, grâce à des anticorps neutralisants dont on ignorait en fait les modalités précises de production.

Depuis une vingtaine d'années, on assiste à l'émergence de maladies nouvelles, qui reposent sur un dérèglement du système immunitaire. Maladies auto-
10 immunes, hypersensibilités (asthme), rétroviroses, cancers, autant d'affections sur lesquelles, le principe pastorienn "une maladie, un germe, un vaccin" n'a aucune prise.

Pourtant, la recherche fondamentale a permis de saisir d'une part l'énorme
15 complexité du fonctionnement du système immunitaire, d'autre part de réduire le dogme pastorienn aux seuls virus et micro-organismes à développement rapide. Deux principes majeurs ont émergé de ces recherches fondamentales, mais les cliniciens, qui sont encore "pastoriens dans leur tête", n'ont pas réellement saisi l'importance de ces principes, qui sont :

- 20 a) la théorie du réseau idiotypique (Jerne, prix Nobel) avancée dès 1974.
- b) Les rôles radicalement différents des deux types de lymphocytes T auxiliaires, les TH1 et TH2.

Toute action thérapeutique qui ignorerait ces deux principes est vouée à un échec malheureusement implacable, cet échec qui est de règle dans tous les traitements
25 immunologiques du cancer, du SIDA et des parasitoses.

A - Historique et concept du réseau des immunoglobulines

En 1974, le danois Niels Jerne, futur prix Nobel, formulait un concept général expliquant l'ensemble des résultats de recherche et des constatations cliniques de
30 l'époque.

Pour résumer, Jerne proposait une action réciproque des immunoglobulines de tous types, suite à l'action d'un antigène dans un même organisme. Ainsi, l'action d'un antigène Ag1 entraînait la production d'un anticorps Ac1, lequel provoquait à son tour la production d'anticorps Ac2, dits anti-idiotypiques, dont la montée en concentration venait, d'une part neutraliser les Ac1, d'autre part tarir la production des Ac1.

Il existait donc un système d'autorégulation des anticorps (immunoglobulines), qui permettait entre autres d'éviter les concentrations trop fortes en certaines immunoglobulines (c'est le cas dans les hypersensibilités, dont l'asthme), et
40 d'éviter également l'action pathologique d'anticorps tournés contre les cellules du soi (les maladies auto-immunes).

Particularité biochimique : les configurations des épitopes (parties actives) des molécules Ac2 et de l'antigène Ag1 tous deux reconnus par l'Ac1 sont équivalentes, il y a donc un mimétisme moléculaire.

45 Et l'on pourra utiliser les Ac2 dans certains cas, à certaines doses, pour simuler

3.

l'activité des Ag1 et leurrer certains effecteurs immunitaires. C'est un des objectifs de la présente invention, en particulier chez les malades du SIDA.

Le première application des anticorps anti-idiotypiques nous concerne très tôt dans notre vie : en effet, pendant le seconde moitié de la grossesse, le système immunitaire maternel est stimulé par les antigènes fœtaux Ag1 d'origine paternelle (le fœtus a 50 % des antigènes d'origine maternelle, mais 50 % d'origines paternelles, en quelque sorte des intrus pour l'organisme maternel).

5 immunitaire maternel est stimulé par les antigènes fœtaux Ag1 d'origine paternelle (le fœtus a 50 % des antigènes d'origine maternelle, mais 50 % d'origines paternelles, en quelque sorte des intrus pour l'organisme maternel).
On a donc en circulation des anticorps antifœtus, puis la mise en place d'une production secondaire d'anticorps anti-idiotypique Ac2 qui exercent des effets neutralisants et immunodépresseurs sur les Ac1, et permettent en jugulant cette réaction antifœtus, de maintenir une grossesse normale.

10 Chez les femmes qui produisent peu d'anticorps Ac1, la production anti-idiotypique Ac2 n'a pas lieu, et les Ac1 provoquent des avortements.
Chez ces patientes, l'injection de lymphocytes du mari apporte les Ag1 nécessaires pour " pousser " la production d'Ac1, puis d'Ac2 qui viennent tout 15 rééquilibrer : la grossesse va jusqu'à son terme.

Reposant sur de multiples constats comme l'exemple ci-dessus, la théorie de Jerne n'a jamais été réfutée. Chaque fois qu'on les a cherchés, on a trouvé et 20 mesuré les anticorps Ac2 régulateurs. Mais les équipes de recherche n'ont pas trouvé de débouché clinique à ce concept de réseau, en particulier, du fait de la difficulté à produire ces Ac2 afin de les utiliser à bon escient.

Un chercheur toulousain, par ailleurs vétérinaire praticien, a repris à son compte 25 la théorie de Jerne, avec des applications tenant compte des toutes dernières découvertes concernant le système immunitaire, dont la plupart sont issues des travaux sur le SIDA.

Les travaux toulousains ont débouché sur des applications pratiques dont les résultats cliniques sont désormais disponibles dans les domaines de l'allergie et 30 des rétroviroses. Il sont fondus dans un concept pragmatique, directement accessible aux cliniciens, et qui a été nommé IMMUNOSTASIE.

La montée des anticorps anti-idiotypiques (Ac2) qui ont une conformation moléculaire identique aux antigènes qui ont provoqué la production des Ac1, est 35 intéressante car elle est composée d'immunoglobulines G qui ont un effet de leurre sur les récepteurs de l'antigène pathogène.

Ainsi, dans le cas du SIDA, les IgG anti-idiotypiques présentent des épitopes équivalents à ceux du virus du malade. Ils peuvent ainsi neutraliser les récepteurs CD4 (ou d'autres, non encore identifiés) des cellules du malade, et éviter ainsi l'infection ou les phénomènes de syncitium des lymphocytes T4.

40 Dans le protocole d'immunostasie, ce sont les injections intramusculaires qui provoquent (par un phénomène différent de celui des injections intradermos - voir plus loin) au niveau des ganglions profonds, cette mise en route des anticorps anti-idiotypiques protecteurs.

45 L'injection du mélange soluté + sang en intramusculaire, provoque au niveau des

4.

ganglions profonds une action d'immunité humorale avec en particulier la production d'Ig anti-idiotypiques, qui vient renforcer l'immunité cellulaire mise en route par les injections intra-dermiques.

Cette action, chez les malades du SIDA présentant dans leur sang un fort taux 5 d'anticorps contre leurs virus HIV provoque la production par les lymphocytes B des ganglions profonds, d'anticorps (IgG) anti-idiotypiques de protection des sites récepteurs du virus HIV, sur les cellules de l'organisme malade.

B - dualité de réponse des lymphocytes T auxilliaires.

10 *Rappel 1* : A l'encontre d'un antigène exogène, le système immunitaire exerce son action sous trois formes :

* les anticorps (immunité humorale) qui neutralisent les virus libres et servent de " guides " aux cellules phagocytaires pour détruire les bactéries ou les cellules infectées.

15 * Les cellules cytotoxiques (immunité cellulaire) qui détruisent selon plusieurs modalités les cellules infectées et les bactéries.

* Les cytokines (interleukines, interférons...) qui ont une action amplificatrice des cellules immunitaires, et une action régressive du développement des virus.

20 Dans le cas des maladies aiguës, c'est l'immunité humorale (principe pastorien) qui obtient les meilleures résultats.

Dans le cas des maladies lentes et des parasitoses où l'agent pathogène est abrité dans les cellules (tuberculose, lèpre, SIDA, leishmamiose etc.) les anticorps ne constituent pas la réponse adéquate, seules les cytokines et les

25 cellules cytotoxiques (CD8, cellules Killer, macrophages) peuvent venir à bout de la maladie : il faut tuer les cellules infectées pour extirper la maladie. Il est d'ailleurs remarquable que pour chacune de ces maladies, une proportion de la population (de 20 % pour le SIDA à 95 % pour la lèpre), y est naturellement réfractaire grâce à un système immunitaire plus efficace.

30 *Rappel 2* : les lymphocytes T sont généralement considérés comme " les chefs d'orchestre " de l'action immunitaire. Ce sont eux qui reconnaissent les antigènes indésirables, et qui par divers messages mettent en route :

- l'action de production des anticorps spécifiques par les lymphocytes B.

35 - Le réveil de toutes les cellules cytotoxiques par les cytokines.

- Une mise en réserve de cellules à mémoire qui permettront une réaction encore plus efficace lors d'une infection ultérieure.

Ce schéma uniciste a largement évolué depuis 1987, quand, Mosmann et Coffman ont compris qu'en fait, les réactions immunitaires pouvaient être bien 40 différentes selon que les lymphocytes T effecteurs appartenaient à un groupe (TH1) ou à un autre (TH2).

La réaction immunitaire de type TH1

Un lymphocyte T auxiliaire de type TH1, après avoir reconnu l'antigène, va 45 agir sur plusieurs effecteurs immunitaires par le biais de cytokines,

caractéristiques de son action, et qui tendront vers une action d'immunité cellulaire :

la production d'interleukine 2 (IL2) va activer les macrophages (les cellules qui débarrassent l'organisme de toutes substances "indésirables") mais aussi les cellules cytotoxiques NK et T8.

La production d'interféron gamma va augmenter la sensibilité de l'organisme aux antigènes "indésirables" (cellules CPA), mais aussi augmenter l'activité des cellules cytotoxiques NK et des lymphocytes B producteurs d'anticorps Ig G qui vont aider les macrophages à trouver leur cible.

On a donc, avec les lymphocytes TH1, la mise en route d'une activité de défense antivirale puissante et multiple. Trois types de cellules (macrophages, NK et T8) sont sensibilisés spécifiquement, avec production conjointe d'anticorps (IgG) dirigés spécifiquement contre le virus pathogène.

Un schéma détaillé de la réaction immunologique de type 1 est visible sur la figure 1 : au niveau de l'épiderme, un virus active les CPA (cellules de Langerhans) à produire l'IL-12 inductrice de Th1. Ces cellules, par le biais de l'IL-2 et de l'IFN γ activent les cellules T et NK cytotoxiques vis-à-vis des cellules infectées par le virus et la production des IgG 2a antivirus, qui, en se fixant sur les macrophages, activés par l'IL-2 et l'IFN γ , renforcent la destruction spécifique des cellules infectées.

La réaction immunitaire de type TH2

Les lymphocytes TH2 reconnaissent plus spécifiquement les antigènes issus de bactéries, de parasites, ou de substances non toxiques (allergènes du type pollen ou protéines d'acarien...) Leur réaction est alors bien différente : elle passe tout d'abord par la production d'interleukine 10, qui vient bloquer l'action des TH1, et *la réaction antivirale est alors annihilée*.

Parallèlement, la sécrétion d'interleukine 4 principalement, va entraîner la production par les lymphocytes B d'anticorps particuliers, les IgE, tout à fait adaptés à la lutte antiparasitaire, mais malheureusement génératrice de pathologies d'hypersensibilité, telles que l'asthme.

Il est remarquable de noter que tant en climat tropical, où les parasites minent les organismes, que dans les sociétés occidentales, où des pollutions diverses (atmosphériques, alimentaires...) déversent quantité d'allergènes au contact des muqueuses, la réaction naturelle de l'organisme est une réaction TH2 au détriment bien sûr de la protection antivirale.

Un schéma détaillé de la réaction immunitaire de type 2 est visible sur la figure 2 : les bactéries, les allergènes et les parasites activent les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) à produire l'IL-10, qui inhibe les cellules Th1 et l'IL-4, et qui active les cellules Th2. Ces dernières par le biais des cytokines qu'elles produisent (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13), activent les lymphocytes B à produire

des IgE qui se fixent sur les mastocytes et les éosinophiles, induisant l'allergie et la destruction des parasites.

C - Application de ces principes d'immunostasie sur les malades du SIDA :

5 Rappels sur la pathogénie du HIV

1 - Les virus " classiques " induisent des maladies aigues, qui peuvent tuer (grippe), mais qui dans la majorité des cas, sont jugulés par l'action antivirale des TH1. Le HIV, au contraire, provoque une infection chronique (de type parasitaire) qui dure des années avant d'épuiser les capacités du système immunitaire.

10 2 - Les virus " classiques " colonisent des tissus divers (pulmonaire, digestif...) non impliqués dans la défense immunitaire, alors que le HIV s'installe initialement dans les cellules mêmes qui devraient la combattre (macrophages, 15 lymphocytes T) et même dans les cellules CD4 du système nerveux central, normalement à l'abri des réponses immunitaires.

20 3 - Les virus " classiques " profitent de la mécanique et des réserves cellulaires (le " hard ") pour répliquer leur génome et leurs protéines (enveloppe, enzymes). Ils n'interfèrent pas avec l'ADN cellulaire, c'est à dire le " soft " de la cellule hôte.

25 Le HIV, au contraire, s'installe grâce à sa transcriptase dans le génome cellulaire, duquel il ne peut pas être extirpé. La guérison, si elle est envisageable, passera par l'élimination totale de toutes les cellules infectées. Les traitements par antiprotéases, apparemment efficaces sur le plan clinique, 30 n'entraînent aucune guérison biologique.

4 - Les virus " classiques " présentent une variabilité dans le temps, ou d'une espèce à l'autre, mais pratiquement jamais sur le même individu. Le VIH, lui, 35 se permet des mutations continues et importantes sur le plan des épitopes. Il n'est pas rare de trouver de cinq à quinze virus différents chez un même malade.

5 - L'infection d'un virus " classique " repose sur des virus libres (neutralisables par 35 des anticorps libres) alors que le VIH se transmet prioritairement (sauf transfusion sanguine contaminée) par des cellules hébergeant le virus (macrophages dans le sperme, etc.)

Principes originaux pour un traitement efficace contre le HIV

40 Le HIV constitue un redoutable intrus qui, à plusieurs niveaux, leurre le système immunitaire pour mieux le détruire..

Il s'introduit dans l'organisme, non pas comme un virus libre, mais caché dans une cellule. Il déclenche donc, comme un parasite de type Leishmanie, une réponse inadaptée de type TH2, productrice d'anticorps sans action sur les cellules

infectées mais encore pire ! induit un rôle facilitant pour l'intrusion des virus libres dans les cellules possédant un récepteur d'anticorps !

Il ne peut être combattu efficacement que :

- 5 - par destruction des cellules infectées.
- Par protection des cellules CD4 (qui possèdent le récepteur qui permet l'entrée du virus) telles que les macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques, certains fibroblastes, et les cellules gliales du cerveau.
- Par action des cytokines qui augmentent l'activité des cellules cytotoxiques,
- 10 mais diminuent les capacités de réPLICATIONS des virus.

C'est dans ce combat difficile que les principes d'immunostasie ont montré toute leur valeur.

La stratégie à mettre en œuvre consiste à imposer à l'organisme une réponse puissante, de type TH1, c'est à dire cytotoxique mais aussi génératrice d'anticorps anti-idiotypiques, dont la configuration moléculaire est proche du virus, afin de protéger les sites d'entrée des cellules CD4 encore saines.

Le substrat antigénique préconisé est le propre sang du malade, qui contient à 20 la fois des virus libres et des cellules infectées, mais également des anticorps qui serviront de base à une protection anti-idiotypique (voir figure 3).

Les recherches effectuées, en particulier sur des chats atteints de FIV (rétrorviroses félin équivalent au HIV chez l'Homme), ont permis de mettre au point :

25 les doses et les modalités d'injection,
les protocoles du traitement,
les substances immunostimulantes capables d'amplifier la réponse en cytokines et en activité cytotoxique.

30 Appelée autohémothérapie, une méthode thérapeutique est pratiquée depuis des dizaines d'années, de manière empirique, en particulier en Europe de l'Est. Elle consiste à ponctionner du sang veineux à un malade, et lui réinjecter en intramusculaire.

35 A partir de cette technique basique, et à la lumière des travaux récents en immunologie concernant le SIDA, un vétérinaire toulousain a disséqué les facteurs de succès d'une telle méthode, et il l'a améliorée par la conception de nouvelles pratiques d'injection, et par l'adjonction d'un mélange immunostimulant :

40 Ces travaux théoriques et cliniques ont permis de poser les bases d'une nouvelle approche thérapeutique non agressive : l'immunostasie.

Partant du constat que la science du système immunitaire chevauche celle des systèmes nerveux et endocrinien, qui partagent avec lui récepteurs et ligands, l'immunostasie s'implique dans les processus immunitaires avec un esprit proche de celui des homéopathes face à un malade : c'est à l'organisme lui-

même de contrôler ses déséquilibres, grâce à des actions thérapeutiques personnalisées.

La technique d'immunostasie repose sur la capacité de l'organisme malade, à travers des injections de son propre sang contenant les principes pathogènes et le mélange immunostimulant, aux doses spécifiques et aux zones anatomiques adéquates de réagir par une réponse immunitaire puissante, essentiellement cellulaire pour les injections intra-dermiques, essentiellement humorale (anticorps anti-idiotypiques) pour les injections intramusculaires.

Comme on peut le voir sur la figure 6, le sang circule dans les systèmes artériels (1) et veineux (2) en passant par les tissus. Le système immunitaire compétent pour le sang circulant est la rate (en dérivation (3)) et le pool lymphatique du foie.

Dans les protocoles d'Immunostasie,, on prélève du sang (4) veineux que l'on réintroduit en x injections (5) intramusculaires ou intradermo, à des doses, des concentrations, et des cadences qui induiront l'effet recherché (effet TH1 ou TH2).

Des cellules de surveillance (cellules de Langerhans et macrophages de la peau, monocytes circulants), évaluent le déséquilibre du sang qui leur est présenté, reconnaissent les éléments étrangers (virus) ou en excès (anticorps), et les intègrent pour les présenter aux lymphocytes des ganglions périphériques (6). On obtient ainsi une réaction immunitaire intense, en déplaçant la maladie sur des tissus peu sollicités et en répartissant l'effort immunitaire sur un grand nombres d'effecteurs.

Les produits de l'action immunitaire (anticorps anti-idiotypiques, anticorps viraux neutralisants, cytokines) rejoignent la circulation générale par voie lymphatique (7).

Résultats cliniques des traitements d'immunostasie

Les thérapies envers les rétroviroses ont démarré en 1994, sur des chats atteints de FIV et de Felv. Les résultats prometteurs (70 % d'amélioration des symptômes d'immunodéficience, d'adénomes, de maladies récurrentes diverses) ont permis de trouver peu à peu les bases d'un protocole adapté aux rétroviroses.

Parallèlement, et toujours dans un cadre de médecine vétérinaire, d'autres protocoles ont été adaptés aux hypersensibilités de type 1, à des infections chroniques (cystites), à des tumeurs mammaires récidivantes.

Au Cameroun, au Togo, plusieurs dizaines de traitements compassionnels, sur des sidéens, en phase terminale, ont montré que l'immunostasie selon le protocole IFI est en adéquation totale avec le processus pathogénique.

40 Description de l'invention. Exposé de l'invention

Le procédé selon l'invention permet d'obtenir un effet immunitaire de type essentiellement cellulaire, sans introduire dans l'organisme de substance antigénique étrangère. Il consiste à effectuer une ponction veineuse sur le malade, de mélanger ce sang à un soluté contenant quatre substances aux

vertus pharmacologiques adéquates, puis de réinjecter l'ensemble en intradermique, et en de multiples points, ainsi qu'en deux injections intramusculaires, en des zones spécifiques du corps du malade, tel qu'il est indiqué sur les figures 4 et 5, respectivement.

- 5 L'antigène pathogène (virus, protéine membranaire de cellule infectée, gammaglobuline, etc.) est donc issu de l'organisme lui-même : présenté à des effecteurs immunitaires de la peau (cellules de Langerhans, macrophages) jusque-là inactifs, il entraîne une réaction cellulaire à la fois intense et spécifique de l'affection traitée, ainsi que la production d'anticorps anti-
10 idiotypiques dont la configuration mime celle du virus spécifique au malade sans en posséder la virulence.

Domaine technique de l'invention

- La présente invention est particulièrement destinées aux traitements de
15 maladies dues à des germes intracellulaires, que ces germes soient des virus (HIV, etc.), des bactéries (tuberculose, lèpre, etc.) ou des parasites (leishmaniose, paludisme, maladie de Chagas, etc.), aux traitements contre les allergies, aux traitements de processus cancéreux (particulièrement les cancers des tissus mésodermiques).
20 Elle est également destinée aux traitements de ces mêmes affections en médecine vétérinaire.

Description de la composition

- La composition, objet de la présente invention, est issue d'un mélange de cinq
25 éléments énumérés ci-dessous de 1 à 5, dans des proportions déterminées, et agissant selon différentes phases représentées sur la figure 7.

- 1 - Une substance acide (1) (l'acide ascorbique de manière préférentielle), qui entraîne une acidité locale et permet une meilleure efficience (1a) du
30 vasodilatateur local (2), ainsi qu'un apport d'ions H⁺ favorable à l'entretien d'une inflammation locale au point d'injection (1 b). L'utilisation d'acide ascorbique entraîne de surcroît une action immunostimulante aspécifique dans la zone d'injection (1 c).
2 - Un vasodilatateur local (2) (la procaïne de manière préférentielle) entraîne localement une extravasation (2a) favorable à une bonne circulation des cellules immunitaires, ainsi qu'un effet retard (2 b) favorable à l'amplification des phénomènes biologiques locaux.
35
3 - Un anticoagulant (4) (le citrate de sodium de manière préférentielle) empêche la formation de caillots sanguins, tant dans le corps de la seringue, dans l'aiguille, que dans la zone intradermique d'injection.
40
4 - Une substance de la famille des corticoïdes (6) (un dérivé de dexaméthasone de préférence) possède localement un effet d'inhibition sur les mastocytes et les basophiles du derme (6b), quant à la production des cytokines de type 2
45

10.

(interleukine 4 et interleukine 10), qui pourraient neutraliser ou tarir la production locale des cytokines de type 1 (IL1, IL2, IL12, INF γ).

5 - Un fluide biologique (de préférence, le sang du patient dans le cas du traitement du SIDA).

5 Les éléments sanguins (5) compris dans l'injection, sont de deux sortes :

- des substances pro-inflammatoires (5a) telles que les protéines du complément, les plaquettes sanguines ou des membranes cellulaires, ont un effet inflammatoire non spécifique, et d'activation des cellules immunitaires.

- des substances antigéniques pathogènes (5b), inhérentes à l'affection du malade (particules virales, protéines membranaires de cellules infectées, etc.), ont un effet immunogène spécifique sur les cellules sous jacentes : production d'IL1, IL 12 et TNF par les macrophages, d'IL1, IL12 par les cellules de Langerhans, production d'interféron β par les fibroblastes.

10 La production conjointe de IL1, TNF, et surtout IL12 a une action secondaire très puissante sur les lymphocytes T auxiliaires de type TH1 (7).

15 La production d'interféron β constitue une première réponse antivirale.

Le mélange des substances (1) (2) (4) (6) et des éléments sanguins (5) se fait extemporanément, juste avant les injections. Les quatre substances (1) (2) (4) (6)

20 constituent un soluté qui selon la formulation, peut-être unique (quatre constituants ensemble, ou multiple (constituants dans des flacons séparés).

Le ou les flacons contenant peuvent présenter une dépression du gaz interne, et constituer ainsi un matériel de ponction "sous vide".

25 Les doses respectives de sang et de soluté, le nombre d'injections quotidiennes et la durée des traitements sont variables selon la pathologie, la réponse immunitaire du patient, l'évolution des analyses biologiques et les autres thérapeutiques en cours.

30 Composants de la composition pharmaceutique

Fluide biologique : 5 à 10 ml

Solution spécifique : 1 à 2 ml, composée de :

* Substance acide : 0,01 g à 0,02 g

* Vasodilatateur local : 0,005 g à 0,01g

35 * Corticostéroïde : 0,003 à 0,008 mg

* Anticoagulant : 0,05 g à 0,2 g

* Excipient aqueux injectable QSP

DESCRIPTION DE L'ACTION THERAPEUTIQUE

40 L'action thérapeutique se divise en trois phases telles qu'elles sont présentées sur la figure 7, selon les effets respectifs de constituants injectés en intradermique.

11:

- Une phase inflammatoire (I) induite au niveau cutané par le stress physique du aux injections intradermiques, et à l'action respective des différentes substances contenues dans la composition pharmaceutique, fluide biologique, et substance acide.
- 5 Le stress physique dû à l'injection intradermique (3), a des effets différents selon les cellules sous-jacentes concernées : les neurones sensitifs libèrent un médiateur, la substance P, qui induit différents phénomènes inflammatoires locaux, dont la dégranulation des basophiles et des mastocytes (voir 6); les kératinocytes et les cellules dermiques lésées par l'injection, libèrent leur 10 contenu d'interleukine 1 (IL1) qui constitue une substance pro-inflammatoire. Ce stress local déclenche également la production au sein des cellules du conjonctif (fibroblastes essentiellement), de protéines de stress (HSP) qui après migration vers la membrane cellulaire, sont reconnues par les lymphocytes T $\gamma\delta$ (lymphocytes intraépithéliaux ou IEL), lesquels produisent des cytokines de 15 type 1 : IL3, INF γ , et THF α . (Ce processus n'est pas indiqué sur la figure 7).
- Une phase de réponse lymphocytaire (II) dans le tissu conjonctif et les ganglions sous jacents.
- 20 La substance acide 1 ainsi que le vasodilatateur local 2 ont des actions immunostimulantes 1c et 2b au niveau des tissus profonds.
- Les substances antigéniques pathogènes (5b), déjà énoncées, ont également une 25 action spécifique sur les lymphocytes auxilliaires : la mise en route (via les cellules de présentation de l'antigène, essentiellement les cellules de Langerhans) du développement (7) de clones TH de type TH1 (grâce à l'action des cytokines IL1 IL12, TNF), ainsi que des clones de lymphocytes T8 cytotoxiques.
- Les corticoïdes 6 ont une action spécifique sur les lymphocytes TH2 (6b), en leur otant, à la dose utilisée, la capacité de produire l'interleukine 10, une substance antagoniste des lymphocytes TH1.
- 30 Le développement préférentiel (7) des clones TH1 (par rapport aux lymphocytes TH2) entraîne la production par ces cellules de deux cytokines caractéristiques de l'immunité de type cellulaire : l'interféron gamma (INF γ) et l'interleukine 2 (IL2).
- 35 Une phase thérapeutique proprement dite (III), qui se déploie dans l'ensemble de l'organisme par la production de cytokines de type TH1 (IL2, INF γ), et par le développement de lymphocytes spécifiques des antigènes liés à l'état de maladie.
- La présence dans l'organisme (8), au niveau de tous les effecteurs immunitaires 40 (macrophages, lymphocytes T4, lymphocytes T8, cellules Killer, lymphocytes B principalement) des cytokines IL2 er INF γ , permet la mise en route d'une immunité de type cellulaire, nécessaire à une thérapeutique efficace. Un effet paradoxal immunostimulant des corticoïdes à faibles doses (6a) permet d'induire une réponse immunitaire de qualité.

12.

ACTION ANNEXE DES INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES

Les injections intramusculaires, de la composition obtenu par mélange du fluide biologique et du soluté composé par la combinaison de quatre substances, objet de la présente invention, sont d'une grande importance. Elles provoquent, au niveau des ganglions profonds, une action d'immunité humorale, qui vient renforcer l'immunité cellulaire mise en route par les injections intradermiques.

Cette action provoque la production par les lymphocytes B des ganglions profonds, d'anticorps (IgG anti-idiotypiques (anti-anticorps du virus HIV propre au malade) permettant une protection des sites récepteurs du virus HIV, à la surface des cellules de l'organisme du malade.

L'ensemble des évènements immunitaires déclenchés par les injections de la composition pharmaceutique, est résumé dans la figure 3.

15

20

25

30

35

40

45

5 Revendications

1 - Composition pharmaceutique immunostimulante pour usage humain ou vétérinaire, caractérisée par le mélange, en des proportions déterminées, d'un fluide biologique du malade, et d'une solution appropriée composée d'une substance biologique acide, d'une vasodilatateur local, d'un anti-coagulant et d'un corticostéroïde.

2 - Composition pharmaceutique immunostimulante selon la revendication 1, caractérisée par la proportion de fluide biologique du malade de 5 à 10 ml, pour 1 à 2 ml de la solution appropriée.

15 3 - Composition pharmaceutique immunostimulante selon la revendication 1,
caractérisée par le fait que le liquide biologique du malade sera sélectionné parmi
le sang, l'urine, la lymphe, le liquide synovial, le liquide céphalorachidien ou le
liquide placentaire pour constituer la base antigénique de l'effet immunostimulant
désiré.

20

4 - Composition pharmaceutique immunostimulante selon la revendication 1, caractérisée par le fait que la solution appropriée contient de 0,01 g à 0,02 g de substance acide, de 0,005 à 0,01 g de vasodilatateur local, de 0,05 à 0,2 g d'anticoagulant et de 0,003 à 0,008 mg de corticostéroïde, avec l'adjonction du liquide biologique.

30 5.- Composition pharmaceutique immunostimulante selon la revendication 1, caractérisée par le fait que la substance acide, composante de la solution appropriée, est choisie entre les acides ascorbique, lactique ou citrique, avec l'adjonction du liquide biologique.

35 6 - Composition pharmaceutique immunostimulante selon la revendication 1,
caractérisée par le fait que le vasodilatateur local, composant de la solution
appropriée, est sélectionné parmi les sels de procaïne, avec l'adjonction du liquide
biologique.

40 7 - Composition pharmaceutique immunostimulante selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'anticoagulant composant de la solution appropriée, est sélectionné parmi les sels de l'acide citrique ou les dérivés de l'héparine, avec l'adjonction du liquide biologique.

45 8 - Composition pharmaceutique immunostimulante selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le corticostéroïde, composant de la solution appropriée, est choisi parmi les sels de dexaméthasone, avec l'adjonction du liquide biologique.

9 - Méthode d'utilisation d'une composition pharmaceutique immunostimulante, selon les revendications précédentes, caractérisée par la combinaison d'injections intramusculaires et intradermiques, de volumes déterminés, en des zones spécifiées du corps du malade.

5

10 - Méthode d'utilisation d'une composition pharmaceutique immunostimulante, selon la revendication 9, caractérisée par le fait que 80 % de la composition pharmaceutique immunostimulante sont injectés par voie intramusculaire, contre 20 % par voie intradermique.

10

11 - Méthode d'utilisation d'une composition pharmaceutique immunostimulante, selon la revendication 9, caractérisée par le fait que les injections intramusculaires sont appliquées dans les muscles fessiers.

15

12 - Méthode d'utilisation d'une composition pharmaceutique immunostimulante, selon les revendications 9 et 11, caractérisée par le fait que chaque injection intramusculaire comporte un volume de 40 parties (40 %) de la composition préparée.

20

13 - Méthode d'utilisation d'une composition pharmaceutique immunostimulante, selon la revendication 9, caractérisée par le fait que les injections intradermiques sur un total de dix, sont appliquées en des points symétriques en cinq zones différentes du corps du malade.

25

14 - Méthode d'utilisation d'une composition pharmaceutique immunostimulante, selon les revendications 9 et 13, caractérisée par le fait que chaque injection intradermique correspond à un volume de deux parties (2 %) de la composition préparée.

30

15 - Méthode d'utilisation d'une composition pharmaceutique immunostimulante, selon les revendications 9 et 13, caractérisée par le fait que les cinq zones du corps du malade supportant les injections intradermiques, sont le cou, les aisselles, les bras, le pubis et les cuisses.

35

40

45

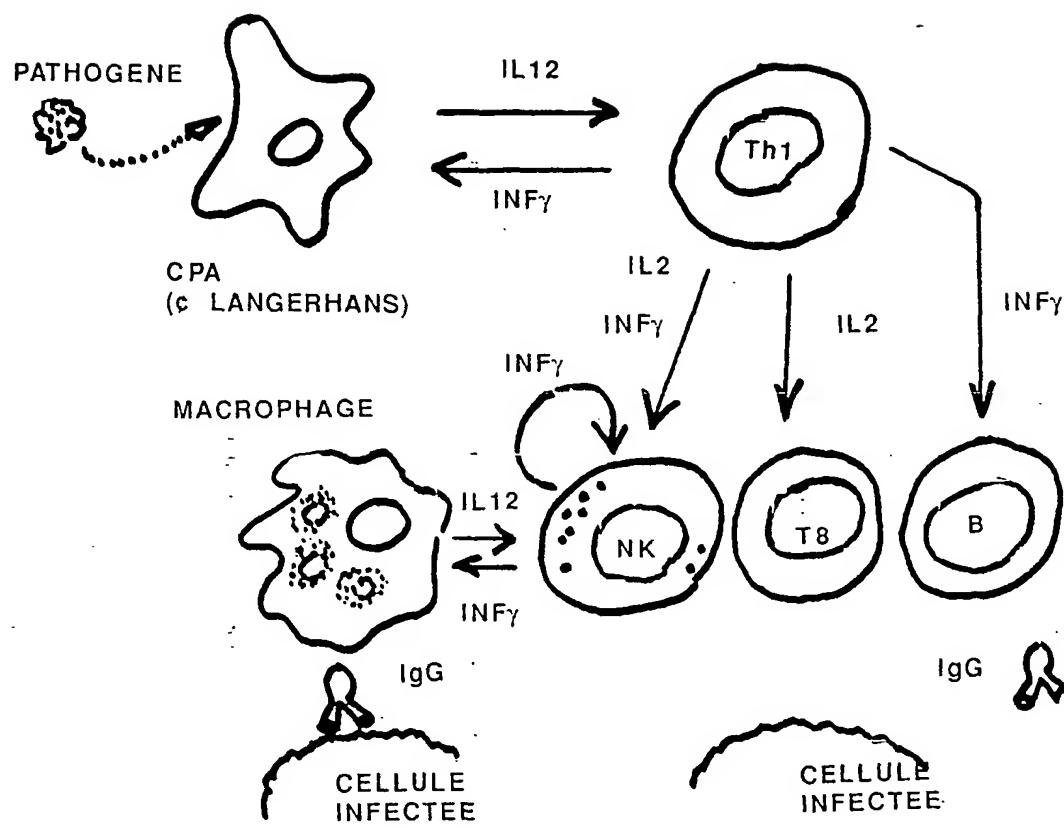


FIGURE 1

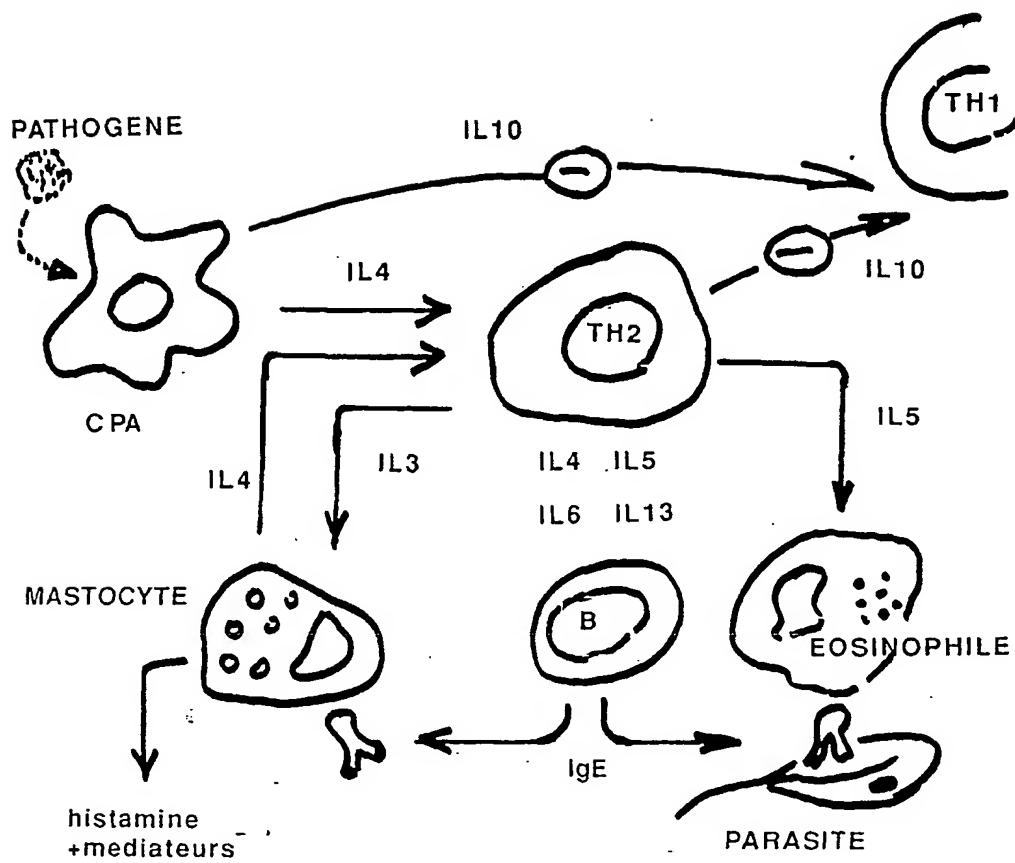


FIGURE 2

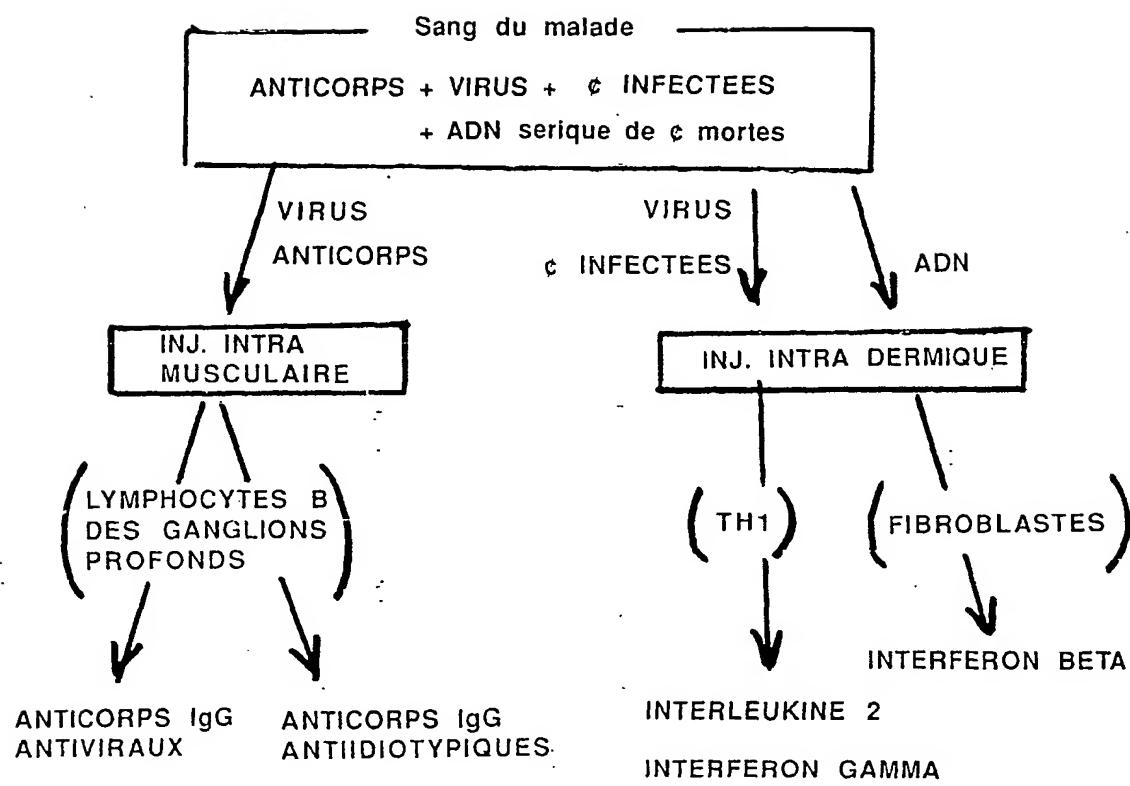


FIGURE 3

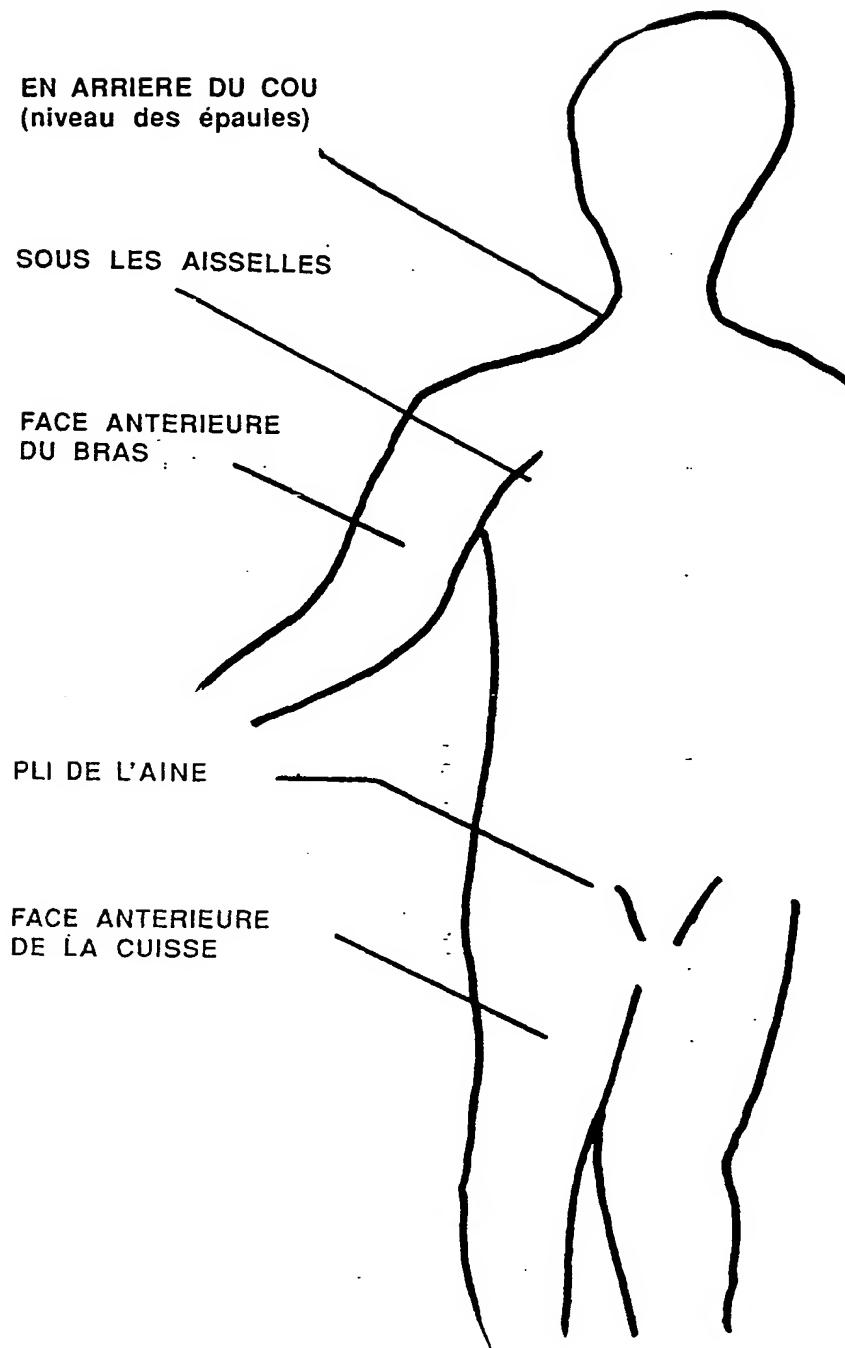


FIGURE 4

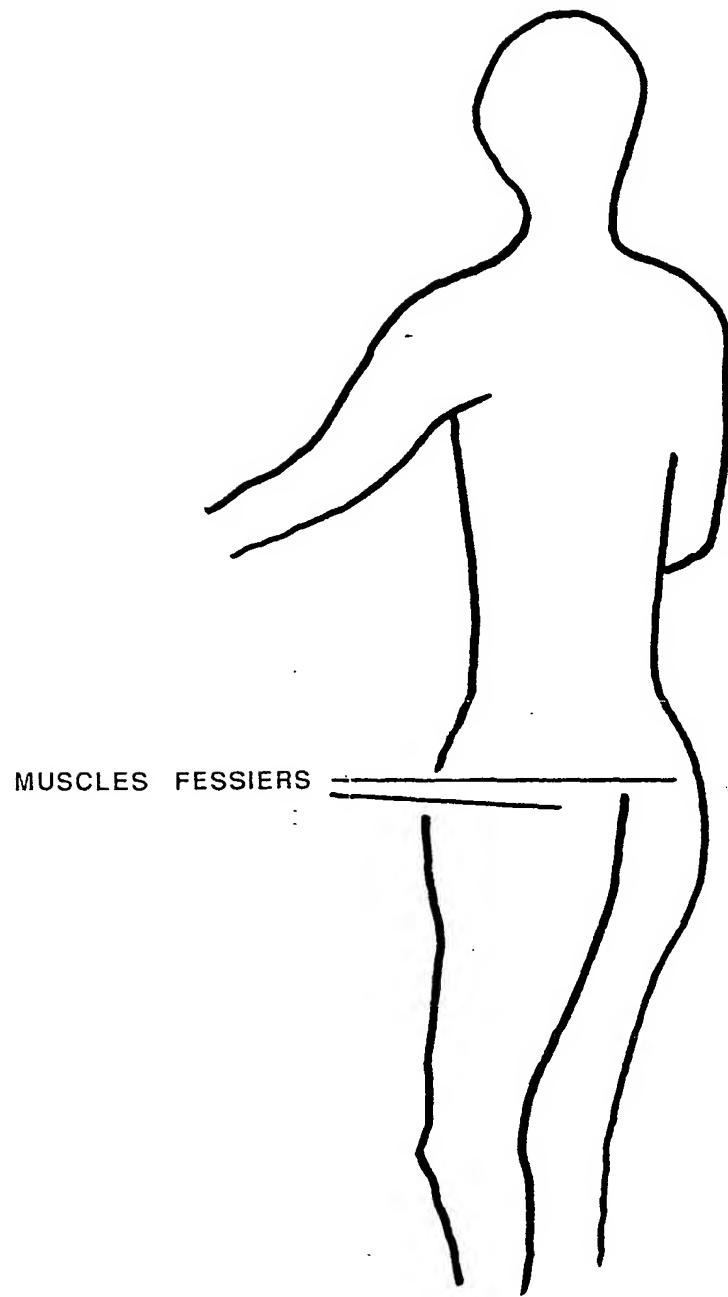


FIGURE 5

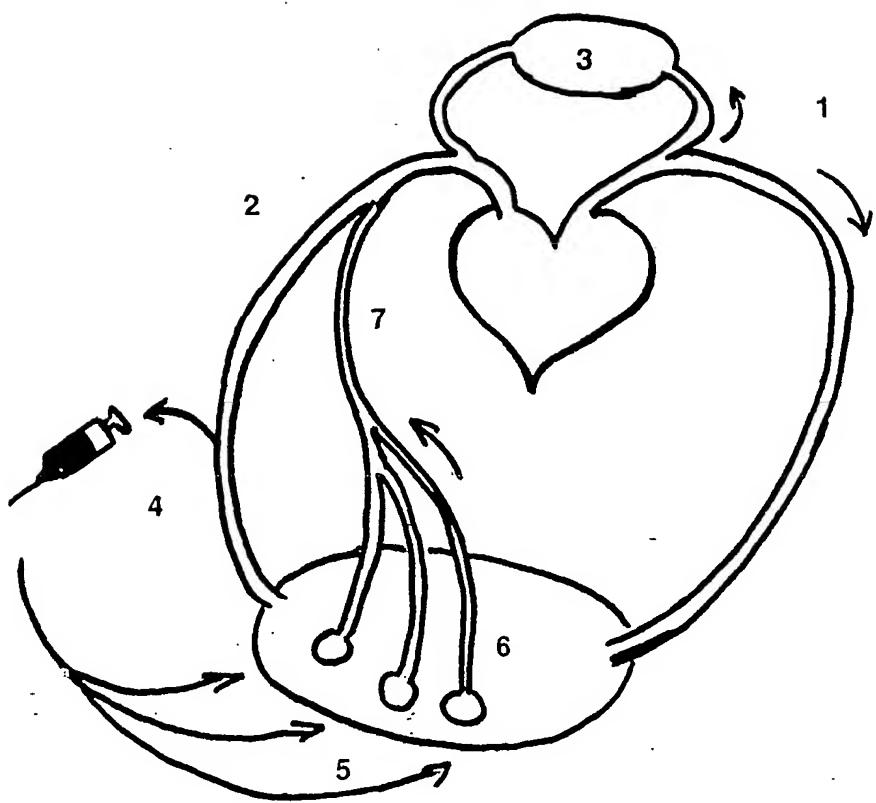


FIGURE 6

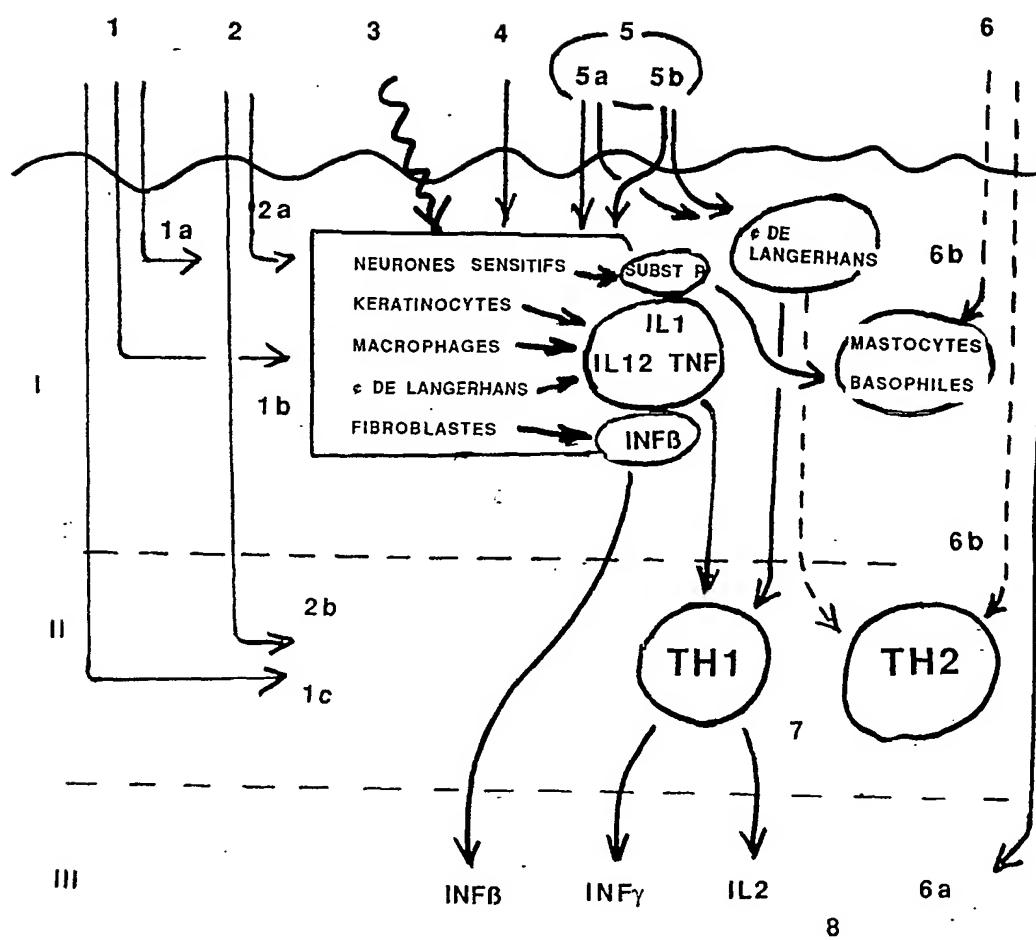


FIGURE 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 00/01104

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K35/12 A61K35/14 A61P37/04 // (A61K35/14, 31:57, 31:375,
31:245, 31:194)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, AIDSLINE, LIFESCIENCES, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WILKS D & DALGLEISH A G: "Anti-idiotypic therapeutic strategies in HIV infections" MOLECULAR & CELL BIOLOGY OF HUMAN DISEASES SERIES, vol. 1, 1992, pages 283-308, XP000971671 ---</p>	
A	<p>DENISOVA G F ET AL: "Expansion of epitope cross-reactivity by anti-idiotype modulation of the primary humoral response" MOLECULAR IMMUNOLOGY, vol. 37, no. 1-2, February 2000 (2000-02), pages 53-58, XP000971616 ---</p>	-/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

22 December 2000

11/01/2001

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Teyssier, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No
PCT/FR 00/01104

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TAVERES L ET AL: "Anti-idiotypic antibodies to Feline Leukemia Virus: An approach for retroviral immunization strategies" VIRAL IMMUNOLOGY, vol. 4, no. 1, 1991, pages 5-16, XP000971672	
A	DE 38 32 578 A (SPAGYRIK HEINZ INST AG) 1 June 1989 (1989-06-01)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern al Application No

PCT/FR 00/01104

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3832578 A	01-06-1989	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 00/01104

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K35/12 A61K35/14 A61P37/04 // (A61K35/14, 31:57, 31:375,
31:245, 31:194)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, MEDLINE, AIDSLINE, LIFESCIENCES, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERÉS COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WILKS D & DALGLEISH A G: "Anti-idiotypic therapeutic strategies in HIV infections" MOLECULAR & CELL BIOLOGY OF HUMAN DISEASES SERIES, vol. 1, 1992, pages 283-308, XP000971671 ---	
A	DENISOVA G F ET AL: "Expansion of epitope cross-reactivity by anti-idiotype modulation of the primary humoral response" MOLECULAR IMMUNOLOGY, vol. 37, no. 1-2, février 2000 (2000-02), pages 53-58, XP000971616 ---	

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 22 décembre 2000	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 11/01/2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenttaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fonctionnaire autorisé Teyssier, B

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 00/01104

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	TAVERES L ET AL: "Anti-idiotypic antibodies to Feline Leukemia Virus: An approach for retroviral immunization strategies" VIRAL IMMUNOLOGY, vol. 4, no. 1, 1991, pages 5-16, XP000971672 ---- DE 38 32 578 A (SPAGYRIK HEINZ INST AG) 1 juin 1989 (1989-06-01) -----	
A		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 00/01104

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 3832578	A 01-06-1989	AUCUN	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADING TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.